



(OSID 码)

· 药物与临床 ·

沙库巴曲缬沙坦改善乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭的效果研究

魏云杰¹, 王俊峰¹, 程飞¹, 许海军¹, 王静²

【摘要】 背景 曲妥珠单抗是临床治疗乳腺癌的靶向药物,但其可能诱发心力衰竭,延误患者治疗并影响药物的使用。而沙库巴曲缬沙坦是治疗心力衰竭的一线用药,但其能否改善化疗药物所致心力衰竭尚不得知。目的 评估沙库巴曲缬沙坦对乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭的疗效,以期为临床工作提供更多的参考依据。方法 选取2019年1—10月于湖北医药学院附属太和医院心血管内科住院的曲妥珠单抗所致心力衰竭的乳腺癌患者62例为研究对象。根据住院号单双号将患者分为常规治疗组(单号, $n=28$)及沙库巴曲缬沙坦组(双号, $n=34$)。常规治疗组仅接受基本药物治疗,沙库巴曲缬沙坦组在常规治疗组的基础上使用沙库巴曲缬沙坦替换肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻滞剂,两组均治疗2个月。比较两组临床疗效和治疗前、治疗后6 min步行距离(6MWD)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心电图指标(包括平均心率、P-R间期、QRS宽度、室上性期前收缩个数、室性期前收缩次数)、心脏彩色多普勒超声检查指标[包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)],记录两组药物不良反应发生情况。结果 沙库巴曲缬沙坦组治疗总有效率高于常规治疗组($P<0.05$)。治疗后,沙库巴曲缬沙坦组6MWD大于常规治疗组,NT-proBNP低于常规治疗组($P<0.05$)。治疗后,沙库巴曲缬沙坦组LVEF高于常规治疗组($P<0.05$);治疗后,两组LVEDD、LVESD比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。常规治疗组、沙库巴曲缬沙坦组均未发生严重胃肠道反应、心悸、皮疹等药物不良反应。结论 沙库巴曲缬沙坦能够改善乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭症状,提高患者心功能,减少心律失常的发生,有助于患者的临床康复。

【关键词】 心力衰竭; 乳腺肿瘤; 沙库巴曲/缬沙坦; 曲妥珠单抗; 治疗结果

【中图分类号】 R 541.62 R 737.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.017

魏云杰, 王俊峰, 程飞, 等. 沙库巴曲缬沙坦改善乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭的效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(10): 93-97. [www.syxnf.net]

WEI Y J, WANG J F, CHENG F, et al. Effect of sakubastral/valsartan on the improvement of heart failure induced by trastuzumab in breast cancer patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(10): 93-97.

Effect of Sakubastral/valsartan on the Improvement of Heart Failure Induced by Trastuzumab in Breast Cancer Patients

WEI Yunjie¹, WANG Junfeng¹, CHENG Fei¹, XU Haijun¹, WANG Jing²

1. Department of Cardiology Medicine, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Department of Neurology, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: WANG Jing, E-mail: 819031578@qq.com

【Abstract】 **Background** Trastuzumab is a targeted drug for the clinical treatment of breast cancer, but it may induce heart failure (HF), delay the treatment of patients and affect the use of drugs. Sakubastral/valsartan is the first-line drug in the treatment of HF, but whether it can improve the HF caused by chemotherapy drugs is not known. **Objective** To investigate the effect of sakubastral/valsartan on the improvement of HF induced by trastuzumab in breast cancer patients, in order to provide more reference for clinical work. **Methods** From January to October 2019, 62 breast cancer patients with HF caused by trastuzumab in the Department of Cardiology Medicine, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine were selected as the study objects. According to the inpatient number, the patients were divided into two groups: the conventional treatment group (single number, $n=28$) and the sakubastral/valsartan group (double number, $n=34$). The conventional treatment group received only basic medical treatment, and the sakubastral/valsartan group used the sakubastral/valsartan to replace the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker based on the conventional treatment group. Both groups were treated for 2 months. The treatment efficacy and 6-minute walk distance (6MWD), NT-proBNP, electrocardiographic indicators (including

average heart rate, P-R interval, QRS width, number of supraventricular premature beats, number of ventricular premature beats), and cardiac color Doppler ultrasound examination indicators [including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD)] before and after treatment were compared between the two groups. Adverse reactions were recorded in both groups. **Results** The total effective rate of the sakubatal/valsartan group was higher than that of the conventional treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the 6MWD in the sakubatal/valsartan group was larger than that in the conventional treatment group, and NT-proBNP was lower than that in the conventional treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF of the sakubatal/valsartan group was higher than that of the conventional treatment group ($P < 0.05$); after treatment, there was no statistically significant difference in LVEDD and LVESD between the two groups ($P > 0.05$). There were no serious gastrointestinal reactions, palpitations, rashes and other adverse reactions in the routine treatment group and the sakubatal/valsartan group. **Conclusion** Sakubatal/valsartan can improve symptoms of HF caused by trastuzumab in breast cancer patients, improve the heart function of patients, reduce the occurrence of arrhythmia, which is helpful for the clinical rehabilitation of patients.

【Key words】 Heart failure; Breast neoplasms; Sakubatal/valsartan; Trastuzumab; Treatment outcome

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。曲妥珠单抗(商品名:赫赛汀)是靶向结合表皮生长因子受体2(HER2)胞外结构域的人源化单克隆抗体^[1],现已成为治疗HER2阳性乳腺癌的主要药物,可明显提高患者的生存率^[2]。但有研究证实,曲妥珠单抗可抑制心肌HER2,使患者左心室收缩功能下降,进而发展成心力衰竭,这限制了其在化疗领域中的应用范围^[3]。当患者病情发展至心力衰竭时,通常需要使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)改善心功能^[4]。尽管患者预后较好,但中断化疗可能导致不良后果。因此如何更好地避免心力衰竭发生或缩短心力衰竭治疗时间,以及尽快恢复心功能是目前面临的重要问题。

目前改善心力衰竭最有效的药物是北京诺华制药有限公司研发的沙库巴曲缬沙坦,该药是由沙库巴曲和缬沙坦两种成分以1:1摩尔比例结合而成的盐复合物^[5]。PARADIGM-HF研究证实,在射血分数降低的心力衰竭患者中,与标准剂量依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦降低了20%患者的心血管死亡或心力衰竭住院风险,并可降低全因死亡率^[6],但该研究纳入对象为基础心脏病患者,并未纳入化疗所致心力衰竭患者。目前尚未见沙库巴曲缬沙坦对化疗所致心力衰竭的效果及安全性相关研究。为此,本研究旨在评估沙库巴曲缬沙坦对乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭的疗效,以期为临床工作提供更多的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年1—10月于湖北医药学院附属太和医院心血管内科住院的曲妥珠单抗所致心力衰竭的乳腺癌患者62例为研究对象。纳入标准:(1)预计生存期>12个月;(2)符合2016年美国心脏协会(AHA)制定的心力衰竭诊断标准^[7]。排除标准:(1)血压过低(收缩压 \leq 80 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)者;(2)2度以上房室传导阻滞者;(3)美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为IV级者;(4)肺源性心脏病患者;(5)瓣膜病患者;(6)冠心病及其他心肌病患者;(7)合并严重感染性疾病、严重肝肾功能不全患者。患者均为女性,根据住院号单双号分为常规治疗组(单号)及沙库巴曲缬沙坦组(双号)。其中常规治疗组28例,

年龄35~55岁、平均(48.8 \pm 15.8)岁,曲妥珠单抗化疗疗程为(10.6 \pm 8.8)个月;沙库巴曲缬沙坦组34例,年龄36~55岁、平均(47.2 \pm 16.1)岁,曲妥珠单抗化疗疗程为(11.1 \pm 9.7)个月。两组年龄、曲妥珠单抗化疗疗程比较,差异无统计学意义(t 值分别为0.393、0.210, P 值分别为0.696、0.834)。所有患者签署知情同意书。本研究得到湖北医药学院附属太和医院医学伦理委员会批准。

1.2 曲妥珠单抗化疗方案 初始负荷剂量为8 mg/kg,随后为6 mg/kg,每3周给药1次,即为1个疗程。

1.3 曲妥珠单抗所致心脏毒性诊断标准 曲妥珠单抗所致心脏毒性的诊断参照美国心脏评估委员会(CREC)制定的相关标准^[8]:(1)以左心室射血分数(LVEF)降低为特征的心肌病变。(2)症状性慢性心力衰竭(CHF)。(3)出现心力衰竭相关体征:S3奔马律和/或心动过速。(4)LVEF至少下降5%并低于55%,同时伴有CHF症状和体征;或LVEF至少下降10%并低于55%,不伴有CHF症状和体征。以上4项中,有1项符合即诊断为有心脏毒性。

1.4 治疗方法 常规治疗组仅接受基本药物治疗,包括:利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻滞剂(包括ACEI或ARB类药物)、螺内酯、 β -受体阻滞剂(包括美托洛尔缓释片或比索洛尔),酌情使用正性肌力药物(如西地兰或地高辛)等。沙库巴曲缬沙坦组在常规治疗组的基础上使用沙库巴曲缬沙坦(商品名:诺欣妥,北京诺华制药有限公司生产,批准文号:H20170344)替换RAAS阻滞剂。如使用ARB类药物可直接替换为沙库巴曲缬沙坦,如使用ACEI类药物则在停药后36 h加用沙库巴曲缬沙坦。沙库巴曲缬沙坦使用方法:采用剂量滴定法,从小剂量逐步滴定至患者最大耐受剂量,维持血压在100/60 mm Hg以上。两组均治疗2个月。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 临床疗效标准为:(1)显效:心力衰竭基本控制或NYHA心功能分级提高2级以上;(2)有效:NYHA心功能分级提高1级尚不足2级;(3)无效:NYHA心功能分级提高不足1级;(4)恶化:NYHA心功能分级下降1级或1级以上。治疗总有效率=(显效例数+有效例数)

/患者总例数 × 100%。

1.5.2 6 min 步行距离 (6MWD)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 分别于治疗前和治疗后采用 6MWD、NT-proBNP 评估患者心功能变化。6 min 步行试验要求患者在平直的科室过道尽快行走 6 min, 记录其步行距离。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测患者清晨空腹血清 NT-proBNP, 试剂由罗氏诊断产品 (上海) 有限公司提供, 试剂批号: 170574。

1.5.3 心电图指标 所有患者分别于治疗前与治疗后接受 Holter 检测, 主要采集指标包括: 平均心率、P-R 间期、QRS 宽度、室上性期前收缩个数、室性期前收缩次数。

1.5.4 心脏彩色多普勒超声检查指标 所有患者分别于治疗前与治疗后接受心脏彩色多普勒超声检查, 主要观察指标包括 LVEF、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)。

1.5.5 药物不良反应发生情况 在治疗结束后 1 个月对所有患者进行电话随访, 随访内容主要为药物不良反应 (包括严重胃肠道反应、心悸、皮疹等) 发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 常规治疗组中, 显效 5 例 (17.9%)、有效 10 例 (35.7%)、无效 8 例 (28.5%)、恶化 5 例 (17.9%), 治疗总有效率为 53.6% (15/28); 沙库巴曲缬沙坦组中, 显效 14 例 (41.2%)、有效 13 例 (38.2%)、无效 6 例 (17.6%)、恶化 1 例 (2.9%), 治疗总有效率为 79.4% (27/34)。沙库巴曲缬沙坦组治疗总有效率高于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.692, P = 0.030$)。

2.2 两组治疗前后 6MWD、NT-proBNP 比较 治疗前, 两组 6MWD、NT-proBNP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);

治疗后, 沙库巴曲缬沙坦组 6MWD 大于常规治疗组, NT-proBNP 低于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.3 两组治疗前后心电图指标比较 治疗前, 两组平均心率、P-R 间期、QRS 宽度、室上性期前收缩个数、室性期前收缩次数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 沙库巴曲缬沙坦组平均心率、P-R 间期、QRS 宽度、室上性期前收缩个数、室性期前收缩次数小于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.4 两组治疗前后心脏彩色多普勒超声检查指标比较 治疗前, 两组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 沙库巴曲缬沙坦组 LVEF 高于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 LVEDD、LVESD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

表 1 两组治疗前后 6MWD、NT-proBNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of 6MWD and NT-proBNP between the two groups before and after treatment

组别	例数	6MWD (m)		NT-proBNP (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	28	334.3 ± 115.6	475.6 ± 214.3	6 247 ± 2 357	2 224 ± 1 146
沙库巴曲缬沙坦组	34	323.5 ± 116.9	577.8 ± 183.6	6 649 ± 2 467	1 146 ± 544
<i>t</i> 值		0.364	2.022	0.651	4.866
<i>P</i> 值		0.717	0.048	0.517	<0.001

注: 6MWD=6 min 步行距离, NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体

2.5 两组药物不良反应发生情况 常规治疗组、沙库巴曲缬沙坦组均未发生严重胃肠道反应、心悸、皮疹等药物不良反应。

3 讨论

曲妥珠单抗是临床治疗乳腺癌的靶向药物, 不过其存在一定的毒性, 可能诱发心力衰竭, 延误患者治疗, 导致其临床应用受限。因此, 寻求有效的对抗措施, 顺利完成靶

表 2 两组治疗前后心电图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of electrocardiographic indicators between the two groups before and after treatment

组别	例数	平均心率 (次/min)		P-R 间期 (ms)		QRS 宽度 (mm)		室上性期前收缩个数 (个/d)		室性期前收缩次数 (次/d)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	28	94.3 ± 15.6	85.6 ± 14.3	246.7 ± 56.8	224.3 ± 45.7	138.4 ± 20.7	126.4 ± 16.6	6 524 ± 1 135	3 766 ± 987	8 868 ± 2 645	4 734 ± 1 635
沙库巴曲缬沙坦组	34	96.5 ± 16.9	77.8 ± 13.6	248.6 ± 66.7	196.4 ± 43.8	138.3 ± 20.2	114.5 ± 13.8	6 874 ± 1 256	2 386 ± 810	8 759 ± 2 364	2 675 ± 1 103
<i>t</i> 值		0.528	2.196	0.119	2.448	0.019	3.083	1.139	6.046	0.170	5.899
<i>P</i> 值		0.600	0.032	0.906	0.017	0.985	0.003	0.259	<0.001	0.866	<0.001

表 3 两组治疗前后心脏彩色多普勒超声检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the cardiac color Doppler ultrasound examination indicators between the two groups before and after treatment

组别	例数	LVEF (%)		LVEDD (mm)		LVESD (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	28	38.2 ± 7.6	43.4 ± 8.1	55.8 ± 8.0	56.1 ± 8.1	38.2 ± 7.5	36.0 ± 6.5
沙库巴曲缬沙坦组	34	37.8 ± 8.0	47.4 ± 7.2	56.1 ± 8.1	53.4 ± 6.8	38.1 ± 7.5	35.7 ± 6.7
<i>t</i> 值		0.200	2.058	0.146	1.427	0.052	0.178
<i>P</i> 值		0.842	0.044	0.884	0.159	0.958	0.860

注: LVEF=左心室射血分数, LVEDD=左心室舒张末期内径, LVESD=左心室收缩末期内径

向化疗是临床必须面对的重要问题。本研究通过对曲妥珠单抗所致心力衰竭患者使用沙库巴曲缬沙坦,证实了沙库巴曲缬沙坦能够改善曲妥珠单抗所致心力衰竭患者的心功能,减少心律失常的发生,有助于患者的快速恢复及减少不必要的停药。

曲妥珠单抗属人源性单克隆抗体,用于治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌,靶向性高。曲妥珠单抗所致心脏毒性包括:LVEF 降低、心动过速、心悸、呼吸困难、胸闷及慢性心力衰竭等^[9]。曲妥珠单抗所致心脏毒性一般发生在化疗 4.5 个月后,多为可逆性,终止治疗后 1~2 个月心脏功能即可恢复或接近基线水平;且心脏毒性与曲妥珠单抗剂量无相关性,即使心脏功能受损,基础病理检测显示心肌超微结构亦无明显异常^[10-11]。因此,此类心力衰竭整体预后相对较好。目前临床上针对曲妥珠单抗所致心力衰竭主要是停止化疗药物及使用 RAAS 阻滞剂对症处理,其中 ACEI 是经典药物,但临床仍可发现部分患者心力衰竭症状缓解不明显,导致停药。而沙库巴曲缬沙坦是目前心力衰竭治疗中的重要药物,相较 ACEI 具有更好的抗心力衰竭效果^[12-14]。PARADIGM-HF 研究证实,沙库巴曲缬沙坦较依那普利能降低 20% 心血管复合终点事件发生风险,患者心功能可以得到更早的恢复^[6]。由此,本课题组认为在曲妥珠单抗所致心力衰竭人群中使用时沙库巴曲缬沙坦可能同样获益。

本研究结果显示:沙库巴曲缬沙坦组治疗总有效率高于常规治疗组;治疗前,两组 6MWD、NT-proBNP 比较无统计学差异;治疗后,沙库巴曲缬沙坦组 6MWD 大于常规治疗组,NT-proBNP 低于常规治疗组;常规治疗组、沙库巴曲缬沙坦组均未发生严重胃肠道反应、心悸、皮疹等药物不良反应;提示沙库巴曲缬沙坦确实有更好的心力衰竭改善作用,且安全性较好。结合 PARADIGM-HF 研究纳入人群的心力衰竭病因^[6],笔者推测沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭的治疗效果并不取决于心力衰竭类型,而是具有普适性。鼓舞人心的是,本研究结果显示:治疗前,两组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较无统计学差异;治疗后,沙库巴曲缬沙坦组 LVEF 高于常规治疗组;治疗后,沙库巴曲缬沙坦组 LVEDD、LVESD 小于常规治疗组,但无统计学差异;提示沙库巴曲缬沙坦有较好的抗心脏重构效应,或许其改善心力衰竭的作用来源于此。本研究另一个出乎意料的结果是:沙库巴曲缬沙坦能进一步改善心电图指标,主要表现为降低了平均心率、P-R 间期、QRS 宽度、室上性期前收缩个数、室性期前收缩次数,与 DE DIEGO 等^[15]的研究结果一致。其作用机制可能是因沙库巴曲缬沙坦改善心脏重构更为明显,所以更早地表现为电重构的改善,笔者认为沙库巴曲缬沙坦不是一种抗心律失常药物,但是其具体机制仍值得进一步研究。

本研究为临床使用曲妥珠单抗所致心力衰竭患者提供了一种新的保护策略,尤其适用于我国中年女性乳腺癌患者,且安全性较好,不会增加药物不良反应。这一治疗策略可能有助于提供围化疗期心脏保护,减少不必要的停药。不过值得注意的是本研究是一个开放性的小样本队列研究,因样本量小、药物开放可能导致结论出现偏倚;其次,本研究心脏

彩色多普勒超声检查并非同一人完成,受心脏彩色多普勒超声检查医师自身因素影响可能出现检测误差。因此后续的研究将进一步探讨沙库巴曲缬沙坦改善心力衰竭症状的具体作用机制,阐明其作用靶点。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦能够改善乳腺癌患者曲妥珠单抗所致心力衰竭症状,提高患者心功能,减少心律失常的发生,有助于患者的临床康复。这为接受曲妥珠单抗化疗的乳腺癌患者提供了新的保护策略,减少了不必要的停药。

作者贡献:王静进行文章的构思与设计;魏云杰、王静进行研究的实施与可行性分析、数据整理、统计学处理、论文的修订,负责文章的质量控制及审校;魏云杰、王俊峰、程飞、许海军、王静进行数据收集;魏云杰、王俊峰、王静进行结果的分析与解释;魏云杰撰写论文;王静进行英文的修订,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SINGLA H, LUDHIADCH A, KAUR R P, et al.Recent advances in HER2 positive breast cancer epigenetics: susceptibility and therapeutic strategies [J].*Eur J Med Chem*, 2017, 142: 316-327.DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.075.
- [2] GYAWALI B, NIRLAULA S.Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials [J].*Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 18-23.DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.08.001.
- [3] FINET J E.Management of heart failure in cancer patients and cancer survivors [J].*Heart Fail Clin*, 2017, 13 (2): 253-288.DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.004.
- [4] TARANTINI L, GORI S, FAGGIANO P, et al.Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis [J].*Ann Oncol*, 2012, 23 (12): 3058-3063.DOI: 10.1093/annonc/mds127.
- [5] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J].*J Clin Pharmacol*, 2010, 50 (4): 401-414.DOI: 10.1177/0091270009343932.
- [6] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al.Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) [J].*Eur J Heart Fail*, 2013, 15 (9): 1062-1073.DOI: 10.1093/eurjhf/hft052.
- [7] JESSUP M, MARWICK T H, PONIKOWSKI P, et al.2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update—what is new and why is it important? [J].*Nat Rev Cardiol*, 2016, 13 (10): 623-628.DOI: 10.1038/nrcardio.2016.134.
- [8] SENGUPTA P P, NORTHFELT D W, GENTILE F, et al.Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads [J].*Mayo Clin Proc*, 2008, 83 (2): 197-203.DOI:

- 10.4065/83.2.197.
- [9] Nowsheen S, Viscuse P V, O'Sullivan C C, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer [J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2017, 9 (3): 173-182. DOI: 10.1007/s12609-017-0249-4.
- [10] Caron J, Nothria A. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20 (8): 61. DOI: 10.1007/s11912-018-0710-1.
- [11] Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity [J]. *Target Oncol*, 2011, 6 (4): 189-195. DOI: 10.1007/s11523-011-0203-8.
- [12] 李萍, 梁磊, 李献良, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (9): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.005.
- Li P, Liang L, Li X L, et al. Effect of sacubitril valsartan sodium on patients with chronic heart failure [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (9): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.005.
- [13] 金子安, 陈阳. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数下降的慢性心力衰竭合并肾功能不全的临床疗效研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (5): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.018.
- Jin Z A, Chen Y. Clinical efficacy of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure with decreased ejection fraction and renal insufficiency [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (5): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.018.
- [14] 王晓雪, 孙维, 宁亚媛, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.002.
- Wang X X, Sun W, Ning Y Y, et al. Research Progress on sacubitril/valsartan——an angiotensin receptor enkephalinase inhibitor in treating heart failure [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.002.
- [15] De Diego C, González-Torres L, Núñez J M, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15 (3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- (收稿日期: 2020-07-09; 修回日期: 2020-09-28)
(本文编辑: 崔丽红)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《高血压性脑出血中国多学科诊治指南》相关推荐意见 (一)

院前急救

对突然出现的疑似高血压性脑出血 (HICH) 患者, 急救人员应迅速评估, 并进行现场因地制宜的紧急处理后, 尽快将患者转送至附近有救治条件的医院 (I 级推荐, C 级证据)。

急诊处理

急诊对疑似出血性脑卒中患者应快速地进行初诊、评估, 稳定生命体征, 进行颅脑 CT 等影像学检查明确 HICH 诊断, 完成急诊必要的实验室检查 (I 级推荐, A 级证据)。

神经影像学检查

1. 接诊后尽早行颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查, 明确 HICH 的诊断 (I 级推荐, A 级证据)。
2. CT 血管造影 (CTA)、MRI、磁共振血管成像 (MRA)、磁共振脑静脉窦血管显像 (MRV) 及数字减影血管造影技术 (DSA) 可用于诊断或排除动脉瘤、动静脉畸形、肿瘤、烟雾病及颅内静脉血栓形成等引发的继发性脑出血 (I 级推荐, B 级证据)。
3. 有条件的单位可对患者常规行 CTA 检查, 在排除继发性脑出血的同时, 其显示的“斑点征”可用于预测血肿扩大的风险 (II a 级推荐, A 级证据)。
4. 平扫 CT 上显示的“黑洞征”“混杂征”及“岛征”可能有助于预测血肿扩大的风险 (II b 级推荐, B 级证据)。
5. 评估血肿扩大风险应综合考虑基线血肿体积、口服抗凝药史、发病至首次行颅脑 CT 检查时间等因素 (I 级推荐, A 级证据)。

(来源: 医脉通)